

STRUCTURE DE LA PANDOLINE : NOUVEAU TYPE D'ALCALOÏDE INDOLIQUE

M.-J. HOIZEY, C. SIGAUT, M.-J. JACQUIER, L. LE MEN-OLIVIER, J. LEVY et J. LE MEN
Faculté de Pharmacie, ERA au CNRS n° 319, 51 rue Cognacq-Jay 51096 REIMS CEDEX FRANCE

(Received in France 8 March 1974; received in UK for publication 18 March 1974)

Résumé : La structure de la pandoline : (+) hydroxy-20 ξ Ψ -vincadiformine, est confirmée au moyen de deux corrélations chimiques avec la (+) catharanthine.

Abstracts : The structure of pandoline : 20 ξ -hydroxy Ψ -vincadiformine, is confirmed by two chemical correlations with (+) catharanthine.

Dans une publication antérieure¹ la structure 1 a été proposée pour la (+) pandoline : alcaloïde isolé du *Pandaca calcarea* et du *Pandaca debrayi*².

Cette hypothèse structurale, déduite de l'analyse spectrale et de quelques réactions portant sur les groupements fonctionnels, est à présent confirmée par deux corrélations chimiques.

1ère corrélation : Par déshydratation au moyen de l'acide sulfurique concentré³, la pandoline 1 fournit, avec les rendements indiqués, les trois dérivés amorphes isomères (M⁺ 336) C₂₁H₂₄O₂N₂ suivants : 2_a : (39 %) (α)_D + 324°, 3 : (14 %) (α)_D + 454° et 4 : (20 %) (α)_D + 444°. Tous trois ont conservé les caractéristiques spectrales (UV et IR) du chromophore anilinoacrylique de la pandoline. Leurs spectres de masse comportent les mêmes pics avec toutefois des différences d'intensité importantes, notamment en ce qui concerne l'ion à m/e 135 : 100 % dans 2_a, moins de 5 % dans 3 et 4. Mais ces trois isomères se distinguent essentiellement par leurs spectres de RMN du proton. Dans le cas de 2_a le méthyle de la chaîne éthyle apparaît sous forme d'un triplet à 1,02 ppm et le proton oléfinique en C₁₅ sous forme d'un doublet à 5,47 ppm (J. 8Hz) finement dédoublé (J' 2Hz). Alors que dans 3 et 4 le méthyle de la chaîne éthylidène apparaît sous forme d'un doublet, respectivement à 1,64 et 1,65 ppm (J. 11Hz) et le proton oléfinique en C₁₉ sous forme d'un quadruplet, respectivement à 5,33 et 5,37 ppm (J = J' = 11Hz). Les deux dérivés éthyléniques 3 et 4 se différencient très vraisemblablement par une isomérisation de type cis-trans sans qu'il soit possible pour l'instant de préciser l'attribution.

Quant au dérivé 2_a, sa structure a pu être fixée par corrélation chimique avec la catharanthine 8. Selon la technique préconisée par J.P. KUTNEY, la 16 S-carbométhoxy cleavamine 9, obtenue⁵ à partir de 8, a été oxydée en milieu acétique au moyen d'acétate mercurique⁶. Plusieurs chromatographies préparatives sur plaque du produit brut (rendement : 85 %) ont permis d'isoler, à côté de traces de catharanthine 8 et de divers produits secondaires¹⁴ la (-) Δ 15,20 Ψ -vincadiformine 2_b ou (-) Ψ -catharanthine^{7,8}, en tous points

identique à 2_a , à l'exception du signe du pouvoir rotatoire.

2ème corrélation : Comme il a déjà été indiqué², la pandoline 1 donne, par hydrolyse et décarboxylation, l'indolénine 5_a qui fournit, par réduction avec $LiAlH_4$, l'indoline 6_a . Par déshydratation avec l'acide sulfurique³, 6_a conduit essentiellement (rendement 35 %) à un dérivé éthylénique $(\alpha)_D + 48^\circ$ auquel la structure 7_a est attribuée notamment sur la base de l'examen du spectre de RMN du proton : triplet dissymétrique du méthyle de la chaîne éthyle centré sur 1,03 ppm, proton oléfinique porté par le C_{15} : multiplet mal résolu centré sur 5.45 ppm.

Parallèlement, par hydrolyse alcaline suivie de décarboxylation en milieu acide, la (-) Δ 15,20 Ψ -vincédiformine 2_b donne l'indolénine 5_b qui fournit, par réduction avec $LiAlH_4$, la (-) Δ 15,20 Ψ -aspidospermidine 7_b ¹⁰, $(\alpha)_D - 50^\circ$, identique en tous points, à l'exception du sens du pouvoir rotatoire, au dérivé 7_a issu de la pandoline.

L'excellente concordance des valeurs absolues des pouvoirs rotatoires des deux couples de dérivés $2_a - 2_b$ et $7_a - 7_b$ permet d'affirmer que, dans les conditions opératoires utilisées⁶, la cyclisation acido-catalysée de l'immonium 10 ou d'un intermédiaire analogue, s'effectue de façon parfaitement stéréospécifique. Etant donné que la configuration absolue de la (+) catharanthine 8 est fixée^{11,12} il en résulte que la (+) pandoline répond bien à la structure 1 dans laquelle subsiste, comme seule indétermination, la configuration relative du C_{20} .

La pandoline constitue le premier exemple d'un nouveau sous-groupe d'alcaloïdes du type *iboga*¹³. L'étude expérimentale de son rôle éventuel dans la biogénèse des alcaloïdes de ce groupe mériterait d'être entreprise.

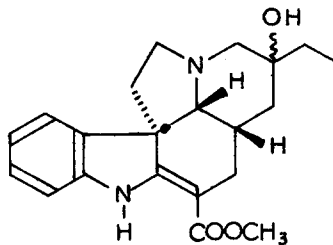
Ce travail est présenté en hommage au Professeur Maurice-Marie JANOT à l'occasion de son jubilé.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET NOTES

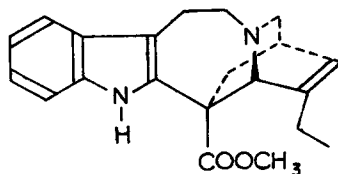
1. J. LE MEN, G. LUKACS, L. LE MEN-OLIVIER, J. LÉVY et M.-J. HOIZEY, *Tetrahedron Letters*, 1973...
2. M.-J. HOIZEY, M.-M. DEBRAY, L. LE MEN-OLIVIER et J. LE MEN, *Phytochemistry*, 1973...
3. J.-P. KUTNEY et F. BYLSMA, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1970, 92, 6090.
4. Numérotation biogénétique préconisée par J. LE MEN et W.I. TAYLOR, *Experientia*, 1965, 21, 508.
5. J.-P. KUTNEY, W.J. CRETNEY, J.R. HADFIELD, E.S. HALL et V.R. NELSON, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1970, 92, 1704.
6. J.-P. KUTNEY, R.T. BROWN, E. PIERS et J.H. HADFIELD, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1970, 92, 1708.
7. M. GORMANN, N. NEUSS et N.J. CONE, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1965, 87, 93.
8. R.T. BROWN, J.S. HILL, G.F. SMITH et K.S.J. STAPLEFORD, *Tetrahedron*, 1971, 27, 5317.
9. La Δ 15,20 Ψ -vincédiformine a antérieurement été préparée par M. GORMANN et coll. et par J.-P. KUTNEY et coll.⁶ qui ne précisent pas $(\alpha)_D$ ainsi que par R.T. BROWN et coll. qui indiquent un $(\alpha)_D$ de -174° (EtOH) mais émettent l'hypothèse d'une racémisation en

cours de réaction.

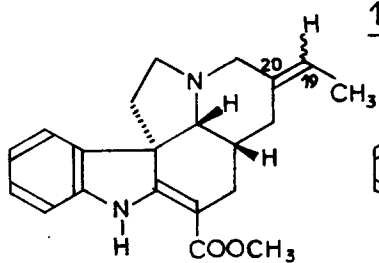
10. *Nomenclature* : afin d'éviter la terminologie complexe, antérieurement utilisée par J.-P. KUTNEY^{3,5,6}, nous introduisons, par analogie avec le nom ψ -vincadiformine, le terme de ψ -aspidospermidine (composé pentacyclique saturé) avec les conventions suivantes : par définition, lorsque le terme ψ -aspidospermidine est précédé du signe (+) les centres C₇, C₃, C₁₄ et C₂ ont les configurations décrites sur 7_a (et les configurations inverses si ce terme est précédé du signe (-)) ; la configuration indépendante du C₂₀ non impliquée dans le terme ψ -aspidospermidine doit être précisée séparément.
11. J.-P. KUTNEY, J. TROTTER, T. TABATA, A. KERIGAN et N. CAMERMANN, Chem. and Ind. 1962, 648 et N. CAMERMANN et J. TROTTER, Acta Cryst. 1964, 17, 384.
12. K. BLAHA, Z. KOBLICOVA et J. TROJANEK, Tetrahedron Letters, 1972, 2763 et références citées.
13. Appartiennent aussi à ce sous-groupe : la (+) pandine², ainsi que la (+) épi-20 pandoline et l'un des diastéréoisomères en 20 de la (+) ψ -vincadiformine, récemment isolés du *Pandaca caducifolia* (Travaux en cours).
14. L'un de ceux-ci, isomère non oléfinique de la ψ -catharanthine, apparaît être un composé hexacyclique apparenté à la pandine².



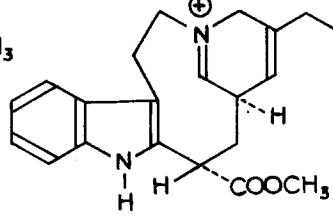
1(+) pandoline



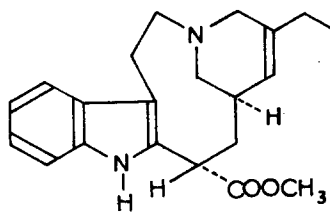
8(+) catharanthine



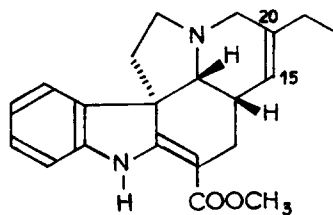
3 et 4



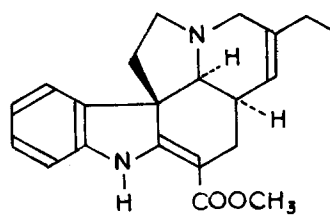
10



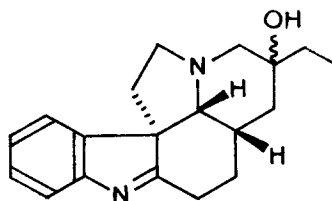
9



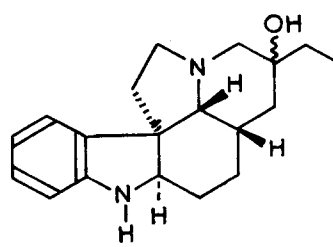
2_a(+) Ψ -catharanthine
(+) Δ_{1520} Ψ -vincadifformine



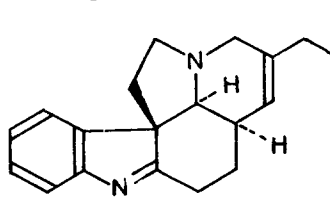
2_b(-) Ψ -catharanthine
(-) Δ_{1520} Ψ -vincadifformine



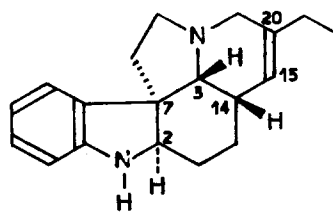
5_a



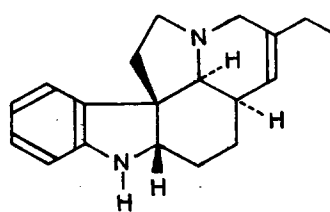
6_a



5_b



7_a(+) Δ_{1520} Ψ -aspidospermidine



7_b(-) Δ_{1520} Ψ -aspidospermidine